

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A	23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxycarbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP)
12 公開特許公報 (A)
昭58-131978

Int. Cl. ³	通称記号	庁内整理番号	公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307.62		7043-4C	
A 61 K 31.34	ABG	6408-4C	発明の数 3
	ADS	6408-4C	審査請求 未請求
	AED	6408-4C	
C 07 D 405/12		8214-4C	
405/14		8214-4C	
407/04		7431-4C ※	

(全 21 頁)

⑨アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

①特 願 昭58-5144
②出 願 昭58(1983)1月13日
優先権主張 ③1982年1月15日米国(US)
④339344
⑤発 明 者 ゲイリー・エイ・コツペル
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・サンセツ

ト・レイン7823番地
⑥出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カ
ンパニー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナ・ポリス市イース
ト・マツカーティ・ストリート
307番
⑦代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名
最終頁に続く

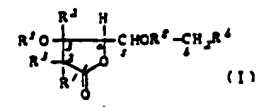
明 細 書

1 発明の名称

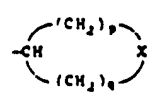
アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2 特許請求の範囲

(1) 式(I)で表わされる化合物およびその製法上
許容される塩。



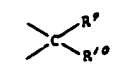
(式) 中、R¹およびR²は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。
R³は OH、NH₂または OR⁷を意味す。
R⁴およびR⁵はそれぞれ (C₁-C₁₂) アルキル、
-CH₂(C₂-C₁₂) アルケニル、-CH₂(C₂-C₁₂) アル
キニル、-(C₁-C₁₂) アルキル-X-(C₁-C₁₂) アル
キル (Xは O、CO、S、NH、N(C₁-C₁₂) アルキル、
SO または SO₂ を意味す) または



(Xは前記と同様基であり、pとqの合計は1〜
6である) で表わされる基から選ばれた基を意味
し、このR⁴およびR⁵は非置換または1個もしくは
2個の Cl、Br、F、I、(C₁-C₃) アルコキシアル
ボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₃) アルコ
キシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、(C₁-
C₃) アルキルアミノまたはフタルイミドから選ば
れた基で置換されていてもよい。

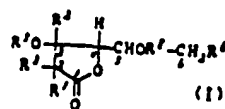
R⁶は H、F、または OR⁷を意味す。

R⁷およびR⁸はそれぞれ H、(C₁-C₁₂) アルキル
およびベンジルから選ばれた基を意味すか、また
は R⁷およびR⁸が一組になって式



(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ、Hを意味するか、
ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは
2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₃) アルコキ
シ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₃) アルキルから
選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ
れていてもよい(C₁-C₁₀) アルキル基を意味するか、

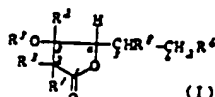
同置換である。但し、 R^2 は水素である。) で表わされる化合物を得ることを特徴とする (I) 式



(式中、 R^1, R^2, R^3 および R^4 は前記と同置換を要し、 R^3 および R^4 はHと同置換を要す。) で表わされる化合物を製造する方法。

00 R^1 または R^2 が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(3)記載の方法。

01 活性成分として (I) 式で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩を、/個以上の製薬上許容される賦形剤または固体と共に含有する医薬組成物。

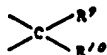


(式中、 R^3 および R^4 は共に水素を要するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キレ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\gamma(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^3 はH、F、または OR^2 を要す。

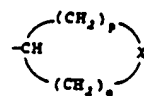
R^3 および R^4 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を要すか、または R^3 および R^4 が一様になつて式



(式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ、Hを要すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシル、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を要すか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同置換を要す)を要す。但し R^3 および R^4 の少なくとも一方はHではない。) で表わされる基を要す。)

R^2 はOH、 NH_2 または OR^2 を要す。

R^3 および R^4 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^2)_n-Y-R^2$ (nは0から12、YはO、Sまたは硫結合を要す。 R^2 はHまたは (C_1-C_2) アルキルおよび R^2 は (C_1-C_2) シクロアルキル、 (C_2-C_2) シクロアルケニル、 (C_2-C_{12}) シクロアルケニルまたはアリールを要す)、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル(XはO、CO、S、NH、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、SOまたは SO_2 を要す)または



(Xは前記と同置換であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を要し、この R^3 および R^4 は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコ

3 発明の詳細な説明

本発明は尿管形成阻害および関節炎阻害性を示す化合物に関する。

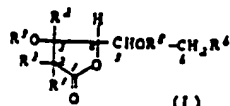
尿管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、腎臓増殖、糖尿病、肥満、ラクマ性関節炎(パンス形成)など種々の疾病時にみられる。

自然に存在する尿管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この尿管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分つている(T. H. Macphail, "尿管形成阻害物質は多くの疾病を関連づけている" Science, 2/2: 374-375(1981年)と、また、軟骨の尿管形成阻害物質は、軟骨細胞、骨吸収の役目を担う細胞の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された尿管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。既知の構造の尿管形成阻害および関節炎阻害化

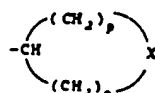
化合物が同量割合で提供されることが望ましい。

本発明は銀質形成剤および銀質形成剤活性を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は (I) 式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、 R^d および R^f は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^e は OH, NH_2 または OR^g を意味する。

R^d および R^f はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 (C_1-C_{12}) アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル (X は O, CO, S, NH, N (C_1-C_2) アルキル、SO または SO_2 を意味する) または

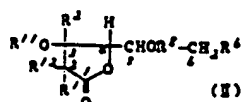


(X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1~

エニルは前記と同意義を意味する) を意味する。但し R^d および R^f の少なくとも一方は H ではない。) で表わされる基を意味する。

本発明は、更に、

(a) 下記式 (II)



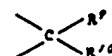
(R^d , R^e , R^g および R^j は前記と同意義である。 $R^{f'}$ は H または R^f (前記で定義) を意味し、 $R^{f'}$ は OH, OR^g (前記で定義) または NH_2 を意味する。但し、 $R^{f'}$ が H 以外の場合は $R^{f'}$ は OH である。) で表わされる化合物を、式 $R^d Z$ または $R^{f'}/Z$ (式中 Z は β -ナトリウム、 β -ナトリウムまたは硫酸ナトリウム塩などのハロゲンまたはハロゲン置換基を意味し、 R^d および $R^{f'}$ は前記と同意義である) で表わされるアルキル化合物と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不溶性溶媒中で反応させるか、または、

(b) $R^{f'}$ が H 以外であり、 R^d が OR^g を意味し、 R^e

である) で表わされる基から選ばれた基を意味し、この R^d および R^e は非置換または/個もしくは2個の Cl, Br, F, I, (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェニル、OH, CF_3 , (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, β (C_1-C_2) アルキルアミノまたはフルイ (F) から選ばれた基で置換されているともよい。

R^g は H, F, または OR^h を意味する。

R^d および R^e はそれぞれ H, (C_1-C_{12}) アルキル およびベンジルから選ばれた基を意味するか、または R^d および R^e が一緒になって式



(式中、 R^d および $R^{f'}$ はそれぞれ、H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル (1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル) で置換されているともよい (C_1-C_{10}) アルキル基を意味するか、または、置換されているともよいフェニル (置換フ

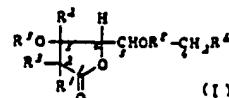
および R^e が一緒になって式



(式中、 R^d および $R^{f'}$ は前記と同意義である)

で表わされる基を意味する (II) 式の化合物を酸加水分解して (I) 式で表わされる化合物 (但し R^d および R^e は水素を意味する) を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、医薬として用いる (I) 式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。

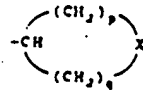


(式中、 R^d および R^f は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^e は OH, NH_2 または OR^g を意味する。

R^d および R^f はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR^{f'})_n-Y-R^{f'}$ (n は 0 から 12, Y は O, S または単結合を意味する。 $R^{f'}$ は H または (C_1-C_2) アルキル および

R^{10} は (C_1-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを意味する、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- $X-(C_1-C_{12})$ アルキル(X は O 、 CO 、 S 、 NH 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、 SO または SO_2 を意味する)または

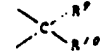


(X は前記と同義であり、 p と q の合計は1〜6である)で置換される基から選ばれた基を意味し、 C の R^{10} および R^{10} は非置換または1個もしくは2個の Cl 、 Br 、 F 、 I 、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH 、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2H$ 、 $-\text{PO}_3H_2$ 、 $\text{ジ}(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6 は H 、 F 、または OR^7 を意味する。

R^7 および R^8 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキル

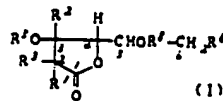
およびベンジルから選ばれた基を意味するか、または R^7 および R^8 が一緒になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、 H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を意味するか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同義を意味する)を意味する、但し、 R^9 および R^{10} の少なくとも一方は H ではない。)で置換される基を意味する。]

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製剤上許容し得る塩を、1種以上の製剤上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

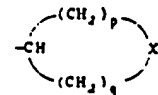
(以下余白)



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^3 は OH 、 NH_2 または OR^4 を意味する。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(\text{CH}_2R^{11})_m-Y-R^{10}$ (m は0から12、 Y は O 、 S または硫結合を意味する、 R^{11} は H または (C_1-C_2) アルキルおよび R^{10} は (C_1-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを意味する)、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- $X-(C_1-C_{12})$ アルキル(X は O 、 CO 、 S 、 NH 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、 SO または SO_2 を意味する)または

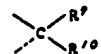
(以下余白)



(X は前記と同義であり、 p と q の合計は1〜6である)で置換される基から選ばれた基を意味し、 C の R^6 および R^7 は非置換または1個もしくは2個の Cl 、 Br 、 F 、 I 、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH 、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2H$ 、 $-\text{PO}_3H_2$ 、 $\text{ジ}(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6 は H 、 F 、または OR^7 を意味する。

R^7 および R^8 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を意味するか、または R^7 および R^8 が一緒になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、 H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコ

、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_3) アキシルから置換された基で置換されているフェニル）で置換されていてもよい (C_1-C_3) アキシル基を表わすかまたは、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を表わす）を表わす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方はHではない。）で表わされる基を表わす。）

(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^1 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。 R^1 と R^2 共に水素であり R^3 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 が NH_2 、 R^2 がOHを表わす化合物はスコルバミン酸（ascorbic acid）のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 がHまたは R^2 を表わす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を表わす。

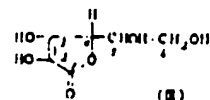
アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グルコフラノーズの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グルコフラノーズの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノーズの誘導体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に3-オキソ-2-デ-ジヒドロキシ-2-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -3-オキソ-2-デ-ジヒドロキシ-2-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた市販法で以後の(IV)式の化合物を称することにする。

(以下余白)

HNCS9-131978 (B)

(B)式で表わされることがある。



(B)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(B)式は3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を表わす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

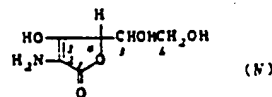
$C_6(R)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アト-L-グルコフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に3-オキソ-2-アミノ-2-デ-ジヒドロキシ-2-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(B)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表わされ、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバミン酸

$C_6(R)C_2(R)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-スコルバミン酸

としても、3位と3位のヒドロキシル基とアルキル基との相対的反応性により、ある程度の反応が3位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R²およびR³が共に水素である場合、R²とR³のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、3位と3位にエーテル基を有するジエーテル体形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃〜20℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい溶媒はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または4位のヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、（I）式のアスコルビン酸エーテル（（II）式のアセトニド）（（III）式のアセトニド）（（IV）式のアセトニド）

でR²とR³が一致し、（V）式のアセトニド（（VI）式のアセトニド）を形成している）をアルキル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアセトニド基を除去することにより特に純粋な形で分離し得る。この方法により3位および/または3位のエーテル基に影響を与えないことなくアセトニド基を選択的に加水分解できる。

出発物質である（（VII）式）で表わされるアセトニドおよびアセトニドは、ジメチルアセトニドの不活性水共通溶媒中で過剰のメタノール（例えば酸化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

アスコルビン酸のエーテル、アセトニドおよびアセトニドはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、理論上の2位の置換にはアセトニド官能基が付加しているため3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R²およびR³が共に水素である（（I）式）の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸と同じ

で上記で例示した方法を用いてジハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-0-0-0-ブチル-1-アスコルビン酸（化合物1）

1-アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（102g）、ヨウ化ブチル（34g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、両層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-0-0-0-ブチル-1-アスコルビン酸が沈殿するのでこれを回収し、酢酸エチル（500ml）を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量-約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、溶液を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカゲル（100g）をヘキサン（500ml）と混合して、3〜5mmの厚さの層を、黄砂をガラスウール栓を有するガラスのクロマトグラフィーカラムに真空雰囲気中で充填した。シリカゲルを約30分間を要して層に充填し、更に2〜4mmの厚さの層を敷いた。どちらの場合も層を平らにすることが必要であった。次に、シリカ-沈殿乾燥混合物をヘキサンと混合し、この溶液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに溶解したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が最初に結ぶまで、カラムを再び真空雰囲気中に15〜20分間放置した。最後に、層の砂（3〜4mm）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1溶液（8ml）をカラムに通じたが、所望の1-アスコルビン酸エーテルは殆んど抽出されなかった。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1溶液（4ml）を層としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが

出した。母核を置換せると、3-O-α-ブチル-α-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 54.72; H, 6.94

実測値: C, 54.43; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 143, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.39; H, 3.61; Cl, 22.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 22.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-O-アラル-L-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 154, 58, 40

2,3-ジ-(O-アラル)-L-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; F, 4.68

実測値: C, 55.07; H, 4.42; F, 4.49

マス・スペクトル: 288 (分子イオン)

3-O-(1,9-カルボキレ-α-デシル)-L-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 56.64; H, 7.83

実測値: C, 56.93; H, 7.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-O-α-ペンタデシル-L-アスコルビン酸 (化合物9)

収量=L-アスコルビン酸/5.5gから3.6g

2,3-ジ-(O-α-ペンタデシル)-L-ア

スコルビン酸 (化合物10) [キノエーテル体と同じ反応経路から分離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.24g

3-O-(2-プロキエトキシエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 54.53; H, 6.19

実測値: C, 54.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 256 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-O-α-デシル-L-アスコルビン酸 (化合物5)

収量=L-アスコルビン酸/3.0gから2.83g

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 143, 116, 100, 85, 71, 61, 57, 43, 29

3-O-(3-プロモベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物6)

収量=L-アスコルビン酸/2.6gから2.986g

計算値: C, 45.24; H, 3.80; Br, 23.15

実測値: C, 45.43; H, 3.57; Br, 22.94

pKa=10.50

3-O-(3-フルオロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物7)

収量=L-アスコルビン酸/2.3gから4.194g

計算値: C, 56.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 56.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-O-(3-フェノキシプロピル)-L-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.04; H, 5.83

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-O-(2-フルリルエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-O-(α-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.97

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa=11.10

赤外線スペクトル: 1750, 1695, 1680 cm⁻¹

2,3-ジ-(O-α-ヘキサデシル)-L-ア

ニコルビン酸 (化合物 13)

計算値: C, 73.03; H, 1.61; O, 13.36

実測値: C, 72.92; H, 1.58; O, 13.07

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

3-O- α -ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 14)

計算値: C, 66.63; H, 10.21

実測値: C, 66.37; H, 9.93

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン), 334, 177, 116, 97

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 15)

計算値: C, 67.26; H, 10.35

実測値: C, 67.42; H, 10.37

赤外線スペクトル: ν 1737, 1705, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 348, 191, 130, 97, 63

3,3-ジ- α -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 16)

マス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン), 240, 147, 123, 89

3-O-(α -クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 51.71; H, 4.21; Cl, 11.86

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$: δ 1.7036, 1.5009, 1.3562,

1.3282, 1.2953, 1.2942, 1.1973, 7.463,

7.106, 6.258, 6.182

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C, 50.31; H, 3.92; F, 17.05

実測値: C, 50.59; H, 3.40; F, 17.00

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),

275, 274, 228, 159

$^{13}\text{C NMR}$: δ 1.7032, 1.4994, 1.1983, 7.466

7.114, 6.262, 6.181

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

1154058-131978 (11)

計算値: C, 74.07; H, 1.84

実測値: C, 74.34; H, 1.207

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O- α -ア(コリム-L-アスコルビン酸
(化合物 19)

マス・スペクトル: 436 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1703, 1758, 1636 cm^{-1}

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化合
物 20)

計算値: C, 58.65; H, 5.30

実測値: C, 58.53; H, 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン), 228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1695 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 51.77; H, 4.10; Cl, 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C, 60.00; H, 5.75

実測値: C, 60.21; H, 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1675 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イオン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,3-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C, 61.22; H, 6.17

実測値: C, 61.02; H, 6.22

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イオン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- α -オクタデシル-D-アスコルビ

ン酸 (化合物 26)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 67.1; H, 10.4

赤外線スペクトル: ν 1700, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}

マス・スペクトル: 438 (分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸
(化合物27)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 66.8; H, 9.3

測定: $pK_a = 11.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1695, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}

3-O-(2-メチルペンチル)-L-アスコルビン酸
(化合物28)

計算値: C, 60.0; H, 12.0; O, 34.2

実測値: C, 59.9; H, 11.5; O, 34.1

測定: $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: ν 1685, 1750, 3370 cm^{-1}

2-O-(3-ウミチル-1-プロピル)-3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸
塩酸塩 (化合物29)

計算値: C, 62.3; H, 10.2; N, 2.5;

11558-131978 (12)

C, 64.6

実測値: C, 63.0; H, 10.3; N, 2.69;

C, 66.6

赤外線スペクトル: ν 1762, 1675 cm^{-1}

測定: $pK_a = 2.0$

マス・スペクトル・ピーク: 313, 482, 495, 344, 260, 201, 160

3-O-(2-テトラヒドロベンジル)-L-アスコルビン酸
(化合物30)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実施例2

3-O- α -ブチル- γ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸
(化合物31)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml), γ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (1.5 g), ナトリウムメトキシ (2.24 g) およびヨウ化ナトリウム (1.05 g) で反応液を調製した。これを室温で約2時間攪拌して、反応が實質的に完了していることをTLC

で確かめた。反応液を酢酸メチル (600 ml) で抽出し、酢酸メチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸メチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空除去すると、約1.5 gの残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートから取り出し、同じ溶媒系で抽出し、酢酸メチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- α -ブチル- γ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 254 mg。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 177, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 39, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メチルヘキシル)- γ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸
(化合物32)

計算値: C, 59.6; H, 10.3

実測値: C, 59.3; H, 10.9

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (強いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 18

実施例3

3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸
(化合物1)の別途合成法

実施例2で合成した3-O- α -ブチル- γ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて室温で攪拌した。約1.5時間後に出現物質のおよそ50~60%が残っていることがTLCにより分った。そこで、反応液を室温で更に48時間攪拌すると、ベンジリデン基から3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が實質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶媒用としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

所およびその他の物理化学的測定法により、実例
例1の生成物が異なる形で得られたことが分つた。

実例2

5,6-0-ベンジリデン-L-アスコルビン酸
(化合物33)

アスコルビン酸(8.22g)をp-ジメチルアミン
(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200
g)をつつくり加え、得られた混合液を1時間攪
拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml、
10.4g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、
酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル
抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分け
て抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化し
た木炭で処理し、セルロースでろ過した。ろ液を
濃縮すると、5,6-0-ベンジリデン-L-アス
コルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.19; H, 4.34

収量=1.23g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

ては次の様なものが得られる。

5,6-0-(2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3238, 1735, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: M^+ = 278

5,6-0-ラウリルリデン-L-アスコルビン酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1665, 1750, 2840, 2920 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.48

マス・スペクトル: M^+ = 327

実例3

5,6-0-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物36)

L-アスコルビン酸(8.8g)とジメチルアミン(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセトン(500ml)で反応液を調製し、常温で1週間攪拌して、トルエン-ノルノール(1:1)溶液を

溶媒として用いてシリカ60カラムで洗浄した。洗脱液(600ml)を採取し、溶媒を真空除去した。アセトンを加え、固形生成物を採取した。この結晶をトルエンで洗浄して、5,6-0-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状は以下の如くであった。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000, 3230 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 216(M^+), 201

上記の方法に従って、以下のケタールが調製される。

5,6-0-(1-クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 42.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 42.4; H, 4.5; O, 32.2; Cl, 13.9

測定: pK_a = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 250(M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000,

3300 cm^{-1}

5,6-0-(1-ベンジル-2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

測定: pK_a = 6.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下余白)

112458-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468.433

上記の方法で高純度得られたアサール酸として
は次のようなものが得られる。

3-O-(2,3-ジメチルペンタリデン)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物40)

測定: $pK_a = 1.039$

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1750, 3340 \text{ cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 394.379

3-O-(3-ブチル-4-ヒドロキシペンタリデン)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物41)

測定: $pK_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389.374

赤外線スペクトル: $\nu 1710, 1780, 3220 \text{ cm}^{-1}$

3-O-(エトキシカルボニルペンタリデン)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物42)

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1760, 3000, 3340 \text{ cm}^{-1}$

例6

3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物39) の調製

5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (20g), ナトリウムメタレート (3g), 臭化6-オクタデシル (3.09g) および DMSO (400ml) で調製した反応液を常温で約5日間攪拌した。水および酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離して、その層に含まれる所望の3-O-6-オクタデシルエーテルを例1の方法で調製した。クロマトグラフィー後、調製した3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (約4.62g) を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル: $\nu 1703, 1760, 2870, 2930 \text{ cm}^{-1}$

測定: $pK_a = 1.14$

測定: $pK_a = 9.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302.287

3-O-(2-エトキシペンタリデン)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物43)

測定: $pK_a = 1.031$

マス・スペクトル・ピーク: 288.273

赤外線スペクトル: $\nu 1693, 1763, 2990 \text{ cm}^{-1}$

3-O-(2-プロポキシペンタリデン)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物44)

計算値: C, 62.5; H, 5.2

実測値: C, 62.7; H, 5.4

測定: $pK_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368.353

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1770, 3010, 3300 \text{ cm}^{-1}$

2,3-リ-0-6-オクタデシル-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物45)

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

3,4-ビス-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1750, 2260, 3000 \text{ cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 378.363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物47)

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1765, 2905, 2940, 3005, 3065 \text{ cm}^{-1}$

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432.214

3-O-(4-ニトロベンジル)-5,6-O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物48)

測定: $pK_a = 1.010$

λ ・スペクトル・ピーク: 331, 336
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360,
 3420 cm^{-1}
3-O-(3-フルオロシクロペンチル)-5,6-
O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビ
ン酸(化合物49)
 計算値: C, 64.7; H, 6.3
 実測値: C, 59.9; H, 5.7
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380,
 3420 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 1.07$
 マス・スペクトル・ピーク: 330, 335
3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-
クロロメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物50)
 計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 12.1; Cl, 7.1
 実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 12.0; Cl, 7.3
 測定: $\text{pK}_a = 2.0$
 マス・スペクトル・ピーク: 502, 453
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1775, 3360,

2940, 3040 cm^{-1}
3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-
メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化
合物51)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870,
 2940 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 1.09$
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 411
2,3-O-6-6-ペンタデシル-5,6-O-
(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物52)
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885,
 2940 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621
3-O-(3-フルオロペンチル)-5,6-O-
-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン
酸(化合物53)
 計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 2.9
 実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 2.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 3320 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309
2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,
6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物54)
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 3250,
 3910, 3000 cm^{-1}
2,3-ビス-O-(3-メチルベンジル)-5,
6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物55)
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1780, 2950,
 3020 cm^{-1}
 測定: 測定する基無し
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409
3-O-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-5,
6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物56)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3000

3540 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 1.079$
 マス・スペクトル: M^+ 387
3-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(
1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(
化合物57)
 測定: $\text{pK}_a = 1.040$
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1765, 3000,
 3515 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 297, 282
3-O-メチル-5,6-O-(1-メチルエチ
リデン)-L-アスコルビン酸(化合物58)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 ^{13}C NMR: δ 13-14(2-重線, 6H), 37-
 45(多重線, 7H)
3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-メチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物59)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 ^{13}C NMR: δ 28.2(三重線, 3H), 13-15(多

3-0-8-ゲルム-26-0-(1-1ゲルム
エタリゲン)-L-アスコルビン酸(化合物61)

3-0-(2-ノトキシエチル)-26-0-
(ノ-メチルエチリデン)-ヒ-アスコルビン酸
(化合物62)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$: δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 2.38
 (1-重線, 3H), 3.4-4.2 (多重線, 8H)

2-0-ペンシル-3-0-0-ヘキサデシル

計算値: C. 7.099; H. 9.63
 実測値: C. 7.103; H. 9.63
 IR: 873 (一重線, 5H), 21 (一重線, 2H)

赤外線スペクトル: $\nu 1761, 1672 \text{ cm}^{-1}$

胆嚢は（成長過程の一環として）血質の形成を促進させ、その組織により、充分な血脈供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血質の形成が行なわれる際に胆嚢形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの胆嚢形成因子阻害作用を表す1つの方法は次の試験方法によるものである。

3-0-0-ヘキサデシル-1-アミン
 酸(0.932g)を飽和DMF(7.5ml)に溶解し

た。この反応を、塩化銅(II)酸、乾燥剤の存在下で、
追加用原料を調整した30℃位の3分付反応つ
スコに入れたNaH(2.5g(1.4mmol))の無水DMF
(100cc)懸濁液に、常温で塩化銅(II)酸の中につ
りに加えた。反応液を35分間(H_2 の発生が止ま
るまで)攪拌すると、3-0-0-ヘキサゲン
-1-アスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)
ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル(0.295
g)の無水DMF(20cc)溶液を加え、常温で約
50分間攪拌した。反応温度を70℃まで上げ、
更に30分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナ
トリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチ
ルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄
して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、
ろ過して、揮発性成分を真空除去した。得られた
黄色のシロップを、蔗糖素として酢酸メチル-
トルエン(1:1)を用いたシリカゲル60のクロ

尿管形成因子を含むライソゾームミトコンドリアのペレットを、3683モリス肝癌 (Morris hepatoma) から調製する。このペレットを5%フイコル (Ficoll) (A₅ grade) で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾームミトコンドリアペレットの注射による染色の効率に対して約1/10本の閉曲血管 (capillary vessels) が生成されるようになる。この眼の希釈は、ライソゾームミトコンドリア調製相当の尿管形成因子の量を、誘起される閉曲血管の数が約1/10本の閉曲管内になるように高低させて調製する。

次に、体重20〜25gの15 SPF/NDK系雌性マウスの各々の左側を剃毛し、5匹づつの3群に分ける。第1群には、15%フィコルで希釈したライソゾームミトコンドリア調製液(0.20cc)を体腔に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被検化合物を標準局所に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この際、最初の投与量は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

$$\text{溶解率}(\%) = \left(1 - \frac{10 \times (\text{溶解量})}{100 \times (\text{乾燥後重量})} \right) \times 100$$

〔式中、10は組織血管の平均数を示す〕

下記の例1、例2、例3、例4に実験結果を示す。

例1は(1)式においてR¹とR²が共にHである化合物に關し、例2はR¹とR²とでノノルメチリデン基を形成する化合物に關し、例3はR¹とR²とがベンジリデン基その他の基を有する化合物に關する。

本発明化合物の1つである3-O-ノノルメチリデン-2,6-O-(ノノルメチリデン)-シ-アスコルビン酸の、鹽基による異性化を促進する特性について種々の用量を用いて試験した。その試験結果を例4に示す。

(以下空白)

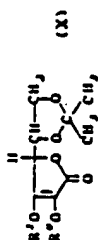
と用いるようになる用量による溶解率を行なう。例2のマウスには、フィコで溶解したライソゾーム-ミトコンドリア懸濁液(0.5%)を皮膚に皮下注射し、組織(0.5%)のみを腹腔内投与する。マウスを24時間後に殺せし、マウスを各々剥毛した方を上にして解剖台の上に皮膚を置く。マウスの皮膚を腹面(flesh)から背中にかけて縦一文字に切り、背腹の両面から同時に背中にかけて切る。皮膚を背に貼って切り、およそノノルメチリデンの切片が得られるようにする。この皮膚を鉗子と小刀を用いて結合組織から慎重に切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に描いたライソゾーム-ミトコンドリア注入部分が見出される。この皮膚切片を種やかに平にし、同様に溶解液を用いてライソゾーム-ミトコンドリア注入部分の周りの組織血管を溶解し、その数を計測する。組織血管の数を観察すると、組織の溶解を全て同じにする(ノノル)。各々の組織血管の数の平均を算出する。そして、下式から溶解率(%)を計算する。

例1、例2



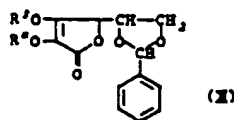
化合物番号	R ¹	R ²	平均溶解率(%)	投与量(mg/kg)
1	2,4-ジクロロベンジル	H	54	150-300
2	4-クロロベンジル	H	59	25-300
3	3-クロロベンジル	H	74	300
4	3-フルオロベンジル	H	52	25
5	10-フルオロベンジル	H	61	25
6	4-ベンジル	H	50	300
7	4-ベンジル	4-ベンジル	38	25-300
8	2-フルオロベンジル	H	34	300
9	3-フルオロベンジル	H	48	300
10	2-フルオロベンジル	H	55	300
11	4-フルオロベンジル	H	31	25
12	4-フルオロベンジル	4-フルオロベンジル	13	25-150
13	4-フルオロベンジル	H	82	25-300
14	4-フルオロベンジル	H	52	25
15	4-フルオロベンジル	H	41	25
16	4-フルオロベンジル	H	36	25-300
17	4-フルオロベンジル	H	53	25-300
18	4-フルオロベンジル	H	54	25
19	4-フルオロベンジル	H	67	25-300
20	4-フルオロベンジル	H	55	25

図 2 表



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	平均収率(%)	収率範囲(%)
34	H	H	H	48	10
35	o-ナフチル	H	H	38-53	33-100
36	2-ナフチル	H	H	30	130
37	3-ナフチル	H	H	12	10
38	4-ナフチル	H	H	71	300
39	5-ナフチル	H	H	18-53	33
40	6-ナフチル	H	H	47-53	33-130
41	7-ナフチル	H	H	43	323
42	8-ナフチル	H	H	42-53	130
43	1-ナフチル	H	H	36	130
44	2-ナフチル	H	H	13-53	23-130
45	3-ナフチル	H	H	13-53	23-130
46	4-ナフチル	H	H	37-53	33
47	5-ナフチル	H	H	36-91	33
48	6-ナフチル	H	H	47	130
49	7-ナフチル	H	H	37-72	323-130
50	8-ナフチル	H	H	13	10
51	1-ナフチル	H	H	40	10
52	2-ナフチル	H	H	41	10
53	3-ナフチル	H	H	48	10
54	4-ナフチル	H	H	38-41	10-300

表 3 表



R ¹	R ²	収率(%)
o-ナフチル	H	40
2-ナフチル	H	31

130時/時 収率内投与

表 4 表

3-O-α-オクタデシル-5α-O-(1-ノナセチリデン)-1-アスコルビン酸の収率

収率内投与量(時/時)	収率(%)
240	71.78 = 74.5
120	66.78, 73.71 = 72.3
60	72.50 = 62.5
30	58.38 = 48
15	45.17 = 32

更に、本発明化合物は転移が生じる際の収率形収率寄与としても効果があることを見出した。この収率形は、転移が起るべく化学量に於にはあまり反応しないマリソン酸(M/O9) 塩(Madison long (M/O9) carboxylic acid) を用いた人工転移モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

マリソン酸転移検定

マリソン酸(M/O9) 塩は、同量濃度の3A LB/Cマウスにおいて移植可能な系として、保持される。この濃度系はノイソン・リサーチ・インスティテュート(Mason Research Institute, Worcester, Mass.) の濃度バンクから入手した。濃度転移の研究に於いては、皮下で生育した濃度を無菌的に取り、はさみで少片に切り取り、僅やかに室温でトリプシン処理すると、均一な濃度濃度が得られる。これをRPMI-1640 培地(M.A. Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成熟したM/O9細胞はトリパン・ブルー排除法(Trypan blue exclusion) により決定し、

細胞の濃度は血球計 (hemocytometer) により決定する。細胞の数は培養 / 皿あたり細胞数 $\times 10^3$ 値に換算する。M/09 細胞は正常な細胞 BALB/c ヲウスに移植注射する。培養液はマウス / 匹当り 0.2 ml (2×10^6 個の細胞) である。移植細胞を接種する 3 日前に任意に / 匹のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には被検薬 (0.3 ml) を偽注射した。1 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸に関する試験結果を同表に示す。毒性対照 (poisonous control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。表中、第 1 カラムは試験薬剤を、第 2 および第 3 カラムは 3 日目または 4 日目の群当りの両方の数 (± 標準差) を示す。

(以下余白)

表 5 表 11 第 58-131978 (19)

試験薬剤	群当りの両方の数 (平均±標準差)	
	3 日目	4 日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	1.58 ± 0.46	2.06 ± 1.18
サイトキサン (30 mg/kg) ^a	2.4 ± 1.3	---
3-O- α -オクタデシル- β - アスコルビン酸 (35 mg/kg)	1.8 ± 1.2	1.86 ± 1.3
3-O- α -オクタデシル- β - アスコルビン酸 (35 mg/kg)		
サイトキサン (30 mg/kg)	1.6 ± 0.6	毒性

^a サイトキサンは 1 日目から 4 日目に腹腔内投与した。

上記の実験における膀胱移の成長率と数は通常以下であった。もつと速く発達する群の両方について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第 6 表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

表 6 表

試験薬剤 ^a	群当りの両方の数 (平均±標準差)	
	1 4 日目	
エマルホア (対照)	4.28 ± 0.4	
アスコルビン酸 (100 mg/kg)	3.38 ± 0.6	
3-O- α -オクタデシル- β - アスコルビン酸 (30 mg/kg)	1.07 ± 0.4	
3-O- α -オクタデシル- β - アスコルビン酸 (100 mg/kg)	1.30 ± 0.1	

^a 薬剤は全て 0 日目から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD_{50} は 400 または 1000 mg/kg 以上である。

尿管形成または血管新生に関する 3 番目の実験は、分化した腫瘍が再分化 (血管新生化) するのに要する時間に基づくものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を減じさせる。この試験においては、ラットの背中の刺毛

部分に、被検薬剤を (ICFA 投与の 30 分前に)、ICFA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮下注射して、注射部位をはつよりさせる。被検薬剤を投与しその 30 分後に ICFA を投与するのを 1 日 2 回、3 日間行なったのち、はつよりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で 4 週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ \times 幅 / 2) を測る。再分化の腫瘍としてモリス肝癌 (5/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 ($10 \sim 300 \text{ mg}$) を 1 日に 1 回または 2 回経口的に投与すると、再分化の腫瘍の成長を抑制するか、その誘導を 4-7 日まで遅らせた。ICFA (0.5 cc) もそれぞれのラットに 1 日 / 回 2 回皮下投与した。

3 番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の尿管形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン凝固時間法であり以下のようにして行なう。

タイプ I のコラーゲンをストラググイッチとニニ

ニ (Streicher and Mimi) [Biochemistry, 10, 3908 (1971)] の方法で牛の関節軟骨から抽出する。このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し -20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン懸液を 20 mg/ml の濃度まで濃縮し、等量の不完全なフロインドのアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳濁液を 6 匹の生れつきのルイス雄ラット (Charles River Breeders, 170-200 g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。免疫応答を評価するための試験期間中、1 週間に 3 回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には殺菌剤を、1 週間に 5 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口投与で、カルボキシノメルセルローズに懸濁して与える。本試験の終わり (28 または 30 日目) に、動物の血液を心臓穿刺により採取し、血清中の抗タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、 λ 及び μ の γ 放射線免疫法でタイプ I のコラーゲンを定量化させるグルタルアルデヒド処理羊赤血球 (Avermann et al., Immunochimistry, 6, 67 (1969),

Andriopoulos et al., Arth. Rheum., 19, 612 (1976)) を用いた免疫的凝集反応法により測定する。タイプ I のコラーゲンに対する陽性応答または高価型陽性応答はラジオイソトプ・イヤー・インデックス・アッセイ (radioimmuno assay) [Oestle, Immunology, 33, 361, (1977)] により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起こる骨質減少及び薬剤の効果は、それぞれの匹から 2-3 匹選んで後肢のラジオグラフィを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として同匹のラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、3-O- α -オクタデシル- β -D- α -ノルチステリデン)- β -D-アスコルビン酸および 3-O- α -オクタデシル- β -D-アスコルビン酸を殺菌剤とし、経口的に用量 50 mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処置ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に減えることはなかった。3-O- α -オクタデシル- β -D-アスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが殺菌剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90-100% 低くなった。3-O- α -オクタデシル- β -D- α -ノルチステリデン)- β -D-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差異がなかった。

3-O- α -オクタデシル- β -D-アスコルビン酸をもつて低用量で用いた場合、12.5 mg/kg では後肢容量を約 55% 軽減させ、12.5 mg/kg では後肢容量は対照と差異がなかった。

2,3-ビス-O-(α -オクタデシル)- β -D-アスコルビン酸を用量 12.5 および 25 mg/kg で用いても後肢容量を軽減させる (33-47%)。3-O-(α -トリフルオロメチルベンジル)- β -D-アスコルビン酸を 25 mg/kg で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。

次に掲げる化合物は、用量 5 mg/kg を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-O- α -ヘプタデシル- β -D-アスコルビン酸、2,3-O-ビス-(α -シアノベンジル)- β -D- α -ノルチステリデン)- β -D-アスコルビン酸、3-O-(α -シアノベンジル)- β -D- α -ノルチステリデン)- β -D-アスコルビン酸および 3-O-(α -シクロヘキシルエチリデン)- β -D-アスコルビン酸。

本発明化合物を関節形成阻害剤として利用する際には、経口的にも経皮的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1) 式の化合物の適量を 1 匹以上の試飲される飼料上許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、100 g 中 10 g 以上またはその数分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、動物、デンプン、填充剤およびその他の所望に同じた飼料上許容される賦形剤の混合物を、片状成

分をそれぞれが100〜300を含むように規則に打数する。規則には、ノ用量より少量か自分のノ量を用いる場合は、割増をつけること。片断口投与用には、薬物を用意または薬品として受与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、誤習形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物におけるノ日の用量は、哺乳動物の体重当り10〜100mg/日の範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

代理人 弁理士 岩崎 光雄 

第1頁の続き

Int. Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 407/04		—
307/00		7043-4C
317/00)		7432-4C
(C 07 D 405/12		—
307/00		7043-4C
209/00)		6807-4C
(C 07 D 405/14		—
307/00		7043-4C
317/00		7432-4C
209/00)		6807-4C

②発明者 ラツセル・エル・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ペルーガ
・レイン・アパート1-B3475番
地

③発明者 ジェス・アール・ビユーリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイト・
アベニュー4306番地

④発明者 ステフエン・エル・ブリッグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1ボックス483

⑤発明者 ジョセフ・ダブリユ・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール#4ボックス360